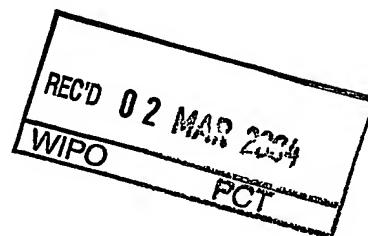


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 61 061.4

Anmeldetag: 24. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Nutrinova Nutrition Specialties & Food
Ingredients GmbH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Diätetisches Lebensmittel zur positiven
Beeinflussung der kardiovaskulären Gesundheit

IPC: A 23 L, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Dezember 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Agurka

Diätetisches Lebensmittel zur positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Gesundheit

5 Die Erfindung betrifft ein diätetisches Lebensmittel, enthaltend mindestens ein cholesterinsenkendes Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure, zur Senkung des Cholesterinspiegels und des Triglyceridspiegels sowie zu einer positiven Verschiebung des HDL/LDL-Cholesterin-Verhältnisses. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher diätetischer Lebensmittel sowie ihre Verwendung.

15 Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislaufkrankungen angesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL Cholesterin und erhöhten Blutfettwerten dringend geboten. Hierzu wurden eine Reihe von Lösungsansätzen bisher beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf 20 unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksamen Substanzen wie Statine (s. z.B. US-A 4231938; US-A 4444784; US-A 4346227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (s. z.B. US-A 5998400; US-A 6277831; US-A 6221897) oder Gallensäuresequestrantien (s. z.B. US-A 4027009). Alle diese Wirkstoffe müssen 25 unter ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

30 Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v.a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (s. z.B. WO-A 96/38047, WO-A 99/56558, US-A 6087353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen

zum Verzehr geeignet (z.B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals in ihrer Anwendung beschränkt.

5 Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Es ist allgemein bekannt, dass eine ballaststoffreiche Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist. Neben Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw.), die allgemein ballaststoffreich sind, können auch andere Ballaststoffe einen Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhten Cholesterinspiegels leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen, wie z.B. β -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

20 Es sind weiterhin wasserunlösliche Johannisbrotfasern als Lebensmittelkomponenten bekannt, beispielsweise solche, hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A 0616780, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001; Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt. Die deutliche Wirkung dieses unlöslichen, nicht viskosen Präparates war umso überraschender, da solche Cholesterinsenkungen im Allgemeinen nur bei viskosen, löslichen Ballaststoffen auftreten.

30 Zu den weiteren Lebensmittelkomponenten, die zu einer signifikanten Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-erkrankungen beitragen können, gehören die n-3-Fettsäuren. Es ist bekannt, dass in den meisten Industrienationen die Versorgung mit n-3-Fettsäuren mangelhaft ist. Dagegen ist insbesondere der Gesamtfettanteil in der Ernährung, sowie die Zufuhr an gesättigten Fettsäuren und n-6-Fettsäuren zu

hoch. Dies beruht auf einer Veränderung unserer Nahrungszusammensetzung, die vor allem in den letzten ca. 150 Jahren stattgefunden hat und die mit dem Auftreten verschiedener chronischer (Zivilisations-) Krankheiten, insbesondere Herzkreislauferkrankungen - der Haupttodesursache in Industrienationen - korreliert wird. Eine

5 Vielzahl von Studien hat inzwischen gezeigt, dass durch die gezielte Erhöhung der Zufuhr von n-3-Fettsäuren, insbesondere All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA), dass Herzkreislaufisiko signifikant reduziert werden kann (GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with

n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-pevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455; Burr et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). The Lancet, 1989, 757-761). Dementsprechend wird von vielen verschiedenen

15 Organisationen (WHO, FAO, AHA; ISSFAL, British Nutrition Foundation u.v.a.) empfohlen, die Zufuhr von n-3-Fettsäuren signifikant zu erhöhen. Dabei zeigt sich (je nach Empfehlung) eine Versorgungslücke von mindestens 0,5 bis 1,5 g an n-3-Fettsäuren. Die meisten Empfehlungen beziehen sich dabei auf die Zufuhr von n-3-Fettsäuren (insbesondere DHA und EPA) durch den regelmäßigen Verzehr (mindestens 2 x wöchentlich) von fettigem Meeresfisch. Die positiven Effekte zur

20 Reduzierung des Herzkreislauftrisikos durch n-3-Fettsäuren sind zwar oft nicht im Detail klar, werden aber vor allem in Verbindung gebracht mit positiven Auswirkungen auf einige der Hauptrisikofaktoren für Herzkreislauferkrankungen wie Arteriosklerose, Bluthochdruck, Plasmatriglyceridspiegel, Arrhythmien und Herzfrequenzvariabilität. Interessanterweise scheinen die n-3-Fettsäuren keinen oder nur einen schwachen

25 Einfluß auf einen weiteren der Hauptrisikofaktoren, den Cholesterinspiegel, zu haben. Es wird allenfalls eine geringe Verschiebung des LDL/HDL- Verhältnis zum "guten Cholesterin" diskutiert (Gylling and Miettinen. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001, 123-128).

30 Die erreichbaren Effekte liegen bei all diesen Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus

niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit Johannisbrotfaser, angereicherte Diät einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend. Ebenso kann eine mit n-3-Fettsäuren, insbesondere mit All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), EPA und DHA angereicherte Diät einen wertvollen Beitrag zur allgemeinen Reduzierung des Herzkreislaufrisikos und zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit leisten, aber in vielen Fällen, insbesondere bei erhöhtem Herzkreislaufrisiko (z.B. nach einem Herzinfarkt) ist dies allein nicht ausreichend.

Eine cholesterinsenkende und blutfettreduzierende Wechselwirkung zwischen Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannisbrotfaser und n-3-Fettsäuren, ist nicht bekannt. Erst recht keine synergistische. Allerdings gibt es Hinweise, dass viskose Fasern wie Pektin mit n-3-Fettsäuren einen synergistischen Effekt bei der Cholesterinsenkung haben können (V. Bartz 2002; Ernährung & Medizin 17,149-150). Da Johannisbrotprodukte, insbesondere Johannisbrotfaser, nicht viskos sind, ist eine cholesterinsenkende und blutfettreduzierende Wechselwirkung nicht naheliegend. Erst recht keine synergistische. So ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung der wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs mit dem viskosen Ballaststoff Johannisbrotkernmehl beschrieben worden (Peres-Olleros et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178).

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenkern auftreten. Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten

Cholesterinsenkern (z.B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

5 Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an cholesterinsenkenden und blutfettreduzierenden diätetischen Lebensmitteln, die in der täglichen Ernährung einen positiven Beitrag in dieser Hinsicht leisten können.

10 Diese Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung eines diätetischen Lebensmittels zur Senkung des Cholesterinspiegels und des Blutfettspiegels, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure. Dabei tritt bei Applikation des erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittels neben dem vorbeschriebenen Effekt der Gesamtcholesterolsenkung und Reduzierung der Blutfettwerte eine Verschiebung des Verhältnisses von HDL und LDL hin zum "guten" HDL-Cholesterol ein.

15 Weiterhin wird diese synergistische Reduktion des Cholesterinspiegels und die Reduzierung der Blutfettwerte durch das erfindungsgemäße diätetische Lebensmittel in vorteilhafter Weise ergänzt durch den bekannten, positiven Einfluß von n-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System (s.o.).

20 Unabhängig von den bereits beschriebenen positiven Effekten auf die Herzkreislaufgesundheit wird durch die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel mittels einer erhöhten Zufuhr von n-3-Fettsäuren ein zusätzlicher positiver Effekt auf die Gesundheit erreicht. Eine besondere Rolle spielt dabei die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzte DHA.. Weiterhin kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination eine Verarmung des Körpers an essentiellen n-3-Fettsäuren ausgleichen, welche erfahrungsgemäß nach Gabe von Ballaststoffen und insbesondere als unerwünschte Nebenreaktion bei einer medikamentösen Behandlung von hohen Cholesterinwerten mit Statinen resultieren kann.

30 Der Einsatz der erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel hat einen förderlichen

Effekt auf die Gesundheit über die eigentliche Herzkreislaufgesundheit hinaus.

Johannisbrotprodukte im Sinne der Erfindung sind die Johannisbrotfrucht selbst sowie daraus gewonnene Komponenten. Bevorzugt genutzt in Sinne der Erfindung werden
5 Johannisbrotfasern, die durch einen hohen Gehalt an Gesamtballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 985.29, von mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-% (jeweils bezogen auf die Trockenmasse), gekennzeichnet sind. Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 991.42 beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt
10 mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 70 Gew.-%.

Das Johannisbrotfaserprodukt wird zweckmäßigerweise so hergestellt, dass man das von den Johannisbrotkernen befreite Fruchtfleisch in einem kontinuierlichen Extraktionsprozess überwiegend von den wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten
15 trennt und den so gewonnenen Rückstand trocknet, vermahlt und gegebenenfalls siebt, wobei man Faserlängen von $<1000\ \mu\text{m}$, bevorzugt $<500\ \mu\text{m}$, insbesondere $<200\ \mu\text{m}$, aber $>1\ \mu\text{m}$ erhält. Besonders bevorzugt ist das Verfahren nach EP-A-0 616 780. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische und moderate triglyceridsenkende Wirkung und können zur Anreicherung von Lebens-
20 mitteln genutzt werden.

Unter n-3-Fettsäuren (omega-3-Fettsäure, ω -3-Fettsäuren) im erfindungsgemäßen Sinn werden mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) mit einer Kettenlänge $> C12$ mit mindestens zwei Doppelbindungen
25 verstanden, wobei die erste der mindestens zwei oder mehr Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist (vergl. hierzu Tabelle 1). Dabei können die n-3-Fettsäuren sowohl als freie Fettsäuren, Ester, Triglyceride, Phospholipide, Glycolipide, Sphingolipide, Wachse oder Sterolester vorliegen oder durch chemische oder biokatalytische Umesterung der Triglyceride z.B.
30 mit Hilfe geeigneter Enzyme (Lipasen) in Form ihrer einwertigen Alkoholester angereichert worden sein. All diese Substanzen sowie Produkte, welche diese Substanzen

in Konzentrationen von mindestens 15 Area-% of TFA (s.u.) enthalten, werden im Folgenden unter den Begriffen n-3-Fettsäure oder n-3-Wirkstoffe zusammengefasst, die Begriffe werden synonym verwendet.

5 Tabelle 1: n-3-Fettsäuren

	IUPAC-Name	Trivialname, Abkürzung
C18:3	All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure	α -Linolensäure ALA
C18:4	All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure	Stearidonsäure
C20:3	All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure	
C20:4	All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure	ETA
C20:5	All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure	EPA, Timnodonic acid
C22:3	All-cis-13,16,19-Docosatriensäure	
C22:5	All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure	DPA Fischöl w-3
C22:5	All-cis-4,7,10,13,16-Docosapentaensäure	DPA Protisten w-6
C22:6	All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure	DHA

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist die Verwendung eines n-3-Wirkstoffes mit einem Gehalt an n-3-Fettsäuren von mindestens 20 Area-% of TFA (Area % beziehen sich auf die AOCS Official Method Ce 1b-89; TFA =Total Fatty Acid). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von mindestens 30 Area-% of TFA, insbesondere von mindestens 40 Area-% of TFA und ganz besonders bevorzugt von mindestens 60 Area-% of TFA.

Weiterhin bevorzugt im Sinne der Erfindung sind Mischungen der verschiedenen n-3-Wirkstoffe, bevorzugt von mindestens 2 der n-3-Wirkstoffe DHA, EPA und ALA und

besonders bevorzugt eine Mischung der n-3-Wirkstoffe DHA und EPA. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von EPA oder DHA als Hauptbestandteil des n-3-Wirkstoffes, insbesondere die Verwendung von DHA als einzigem n-3-Wirkstoff.

5 Eine geeignete Quelle für eine o.g. Mischung aus EPA und DHA sind Fischöle. Eine geeignete Quelle für ALA sind Pflanzenöle, insbesondere Leinsamenöl oder Hanföl u.a.

10 Besonders bevorzugt sind n-3-Wirkstoffe, welche aus Mikroorganismen isoliert werden. Bevorzugte Mikroorganismen sind Organismen der Stramenopiles (oder Labyrinthulomycota), besonders bevorzugt der Ordnung Thraustochytriales, (Thraustochytriidea), insbesondere der Gattungen Schizochytrium, Thraustochytrium und Ulkenia, sowie Dinoflagellaten (Dinophyta), bevorzugt Cryptocodinium, insbesondere C. cohnii., welche sich bevorzugt für die Gewinnung von DHA mit einer Konzentration von
15 mindestens 20 Area-% of TFA, bevorzugt von mindestens 30 Area-% of TFA und besonders bevorzugt von mindestens 40 Area-% of TFA DHA eignen. Dabei wird bezüglich der Herstellung von n-3-Fettsäuren insbesondere Bezug genommen auf die nachfolgenden Patentschriften: WO-A-91/07498, WO-A-91/11918, WO-A-96/33263 und WO-A-98/03671.

20 Als weitere Quellen für EPA und/oder DHA bieten sich z.B. auch Mikroalgen wie Euglena (JP-A 60-196157), Nannochloropsis, Phaeodactylum und andere (Tonon et al. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae. Phytochemistry 2002, 15-24.) aber auch Bakterien an, bevorzugt
25 z.B. Shewanella, Vibrio oder Moritella (Cho und Mo, Screening and characterization of eicosapentaenoic acid-producing marine bacteria. Biotechnology Letters 1999, 215-218; JP-A-2000/245442; JP-A-63-216490, JP-A-2001/309797).

30 Eine weitere mögliche Quelle für n-3-Fettsäuren stellen transgene Organismen, bevorzugt Mikroorganismen und Pflanzen, dar.

Weiterhin können n-3-Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Sinne verwendet werden, welche aus Ölen wie oben beschrieben (z.B. Fischöle, Pflanzenöle oder Öle aus Mikroorganismen) durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Methoden (z.B. Chromatographie, Ab- oder Adsorptionsverfahren, Winterisierung etc.) aufgereinigt bzw. aufkonzentriert werden.

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens eine n-3-Fettsäure. Darüber hinaus können die Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Farbstoffe, Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten.

Die Kombination von Johannisbrotprodukt und n-3-Fettsäuren kann auch in Form von zwei verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Johannisbrotprodukte, insbesondere die Johannisbrotfaser, und für die n-3-Fettsäuren gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Fruchtriegel oder Getränkepulver an. Darüber hinaus ist auch der direkte Zusatz des Johannisbrotproduktes und der n-3-Fettsäuren in Lebensmittel eigener Herstellung sowie ein Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel-typischer Form (u.a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich.

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten die Lebensmittelkomponenten in Mengen, die bei 2-4-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforderlich sind.

Das Johannisbrotprodukt- oder Johannisbrotfaserkomponente ist in den diätetischen Lebensmitteln in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirkt bzw. das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an Johannisbrotfaser kann dabei im Bereich von 1 - 25 g, üblicherweise von 5 - 15 g liegen.

Die n-3-Fettsäuren sind in den erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmitteln in Konzentrationen enthalten, die in Synergie mit den oben beschriebenen Johannisbrotprodukten eine deutliche Cholesterinsenkung bzw. Reduzierung der Blutfettwerte bewirken und das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an n-3-Fettsäuren kann dabei im Bereich von 50 mg bis 10 g, üblicherweise von 100 mg bis 5 g und bevorzugt von 200 mg bis 2 g liegen.

Die Aufnahme der erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel kann zu einem bestimmten Tageszeitpunkt erfolgen oder über den Tag verteilt, wobei die Mengenverhältnisse von Johannisbrotprodukten, insbesondere der Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäure bei der Aufnahme kleinerer Dosen den oben genannten Verhältnissen entspricht.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel kann bevorzugt so verfahren werden, dass die gewünschten Mengen an Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren miteinander gemischt werden, sprühgetrocknet werden, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert werden. Des weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen, aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden. Die n-3-Fettsäuren können der Mischung in reiner Form oder verkapselt, bzw. mikroverkapselt, zugesetzt werden, wobei zur Verkapselung bzw. Mikroverkapselung alle dem Fachmann geläufigen Verfahren wie Coazervation, Sprühtrocknung oder Wirbelschichttrocknung genutzt werden können. Auch ein Einschluss in Liposome oder Micellen ist möglich.

Weiterhin können die n-3-Fettsäuren der Mischung in einer Form zugegeben werden, welche eine kontinuierliche (retardierende) Freisetzung der Fettsäuren im Körper erlaubt. Geeignete Verfahren zur Herstellung dieser "slow release"-Formulierungen sind beispielsweise Coatingverfahren oder die Verwendung geeigneter Kapselmatrices bei der (Mikro)Verkapselung.

Weiterhin kann das erfindungsgemäße Johannisbrotprodukt selbst als Träger oder

Matrix für die n-3-Fettsäuren eingesetzt werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Johannisbrotprodukten und n-3-Fettsäuren zu einer stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte führt, als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten ausmacht. Überraschend dabei ist, dass die kombinierte Gabe von Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren die Aktivität der einzelnen Substanzen nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung der Stoffe erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterin und Triglyceridspiegels, als bisher mit Nahrungsumstellung bzw. diätetischen Lebensmitteln zu erreichen sind.

Außerdem kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination unterstützend bei einer medikamentösen Behandlung, z.B. mit Statinen, eingesetzt werden, wodurch die Dosierung der Medikamente reduziert werden kann. Insbesondere können somit unerwünschte Nebenwirkungen, welche häufig bei der Verabreichung von cholesterinsenkenden Wirkstoffen auftreten, vermindert oder gänzlich vermieden werden. Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel stellen damit einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Lebensmittelkomponenten können auch in einer für Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten, Zubereitung eingesetzt werden. Dafür kommen z.B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung, aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung, wie lösliche Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z.B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination

mit organischen Säuren, und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z.B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich in Kombination, aber auch getrennt in Form eines das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, und eines die n-3-Fettsäuren enthaltenden diätetischen Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Bei einer kombinierten Form kann dabei das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, als Träger der n-3-Fettsäuren eingesetzt werden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1:

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

Johannisbrotfaser(Caromax®, Nutrinova, Frankfurt)	3 g
DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43 Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt)	150 mg
Xanthan (Stabilisator)	150 mg
Vanillin	15 mg

Das Präparat in 150 ml lauwarmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

Beispiel 2:

Kautablette

Johannisbrotfaser (Caromax®, Nutrinova, Frankfurt)	2 g
DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt)	120 mg
Sorbit	1,4 g

Magnesiumstearat	15 mg
Acesulfam K	12 mg
Aspartam	12 mg
Schokoladenaroma	q.s.

5

Die Kautabletten werden in üblicher Weise gemischt und gepresst.

* * * * *

5 Patentansprüche

- 1) Cholesterinsenkendes und triglyceridsenkendes Lebensmittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure.
- 10 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
- 15 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfaser ist.
- 4) Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Johannisbrotfaser in Wasser unlöslich ist.
- 20 5) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure eine mehrfach ungesättigte Fettsäure mit einer Kettenlänge > C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen ist, oder deren Ester, Triglycerid, Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Wachs oder Sterolester ist.
- 25 6) Mittel nach Anspruch 5, wobei die erste der mindestens zwei Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist.
- 30 7) Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure ausgewählt ist aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure, All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure, All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure, All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA), All-cis-13,16,19-Docosatriensäure, All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure (DPA) und All- cis-

4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA).

- 5
- 8) Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) ist.
- 9) Mittel nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure nicht derivatisiert ist.
- 10) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure in getrennten Darreichungsformen.
- 15
- 11) Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
- 12) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.
- 13) Verwendung nach Anspruch 12 als cholesterinsenkendes Arzneimittel.
- 20
- 14) Verwendung nach Anspruch 12 zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.
- 25
- 15) Verwendung nach Anspruch 12, zur positiven Verschiebung des HDL/LDL-Verhältnisses.
- 16) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, zur Zusatzversorgung mit n-3-Fettsäuren.

5 Zusammenfassung

Diätetisches Lebensmittel zur positiven Beeinflussung der kardiovaskulären Gesundheit

10 Die Erfindung betrifft ein diätetisches Lebensmittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere wasserunlösliche Johannisbrotfaser und mindestens eine n-3-Fettsäure. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung .

15

* * * * *

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.